

TRPV4受体对血管紧张素 II 诱导的小鼠肾损害的影响

闫凤娜^{1,2}, 刘素晓¹, 崔琳¹, 谢世阳¹, 沈思¹, 朱明军¹, 王幼平^{1*}

(1. 河南中医药大学第一附属医院, 中心实验室, 郑州 450000; 2. 河南中医药大学中西医结合临床学科, 郑州 450008)

【摘要】目的 通过利用瞬时受体电位香草酸亚型 4 (transient receptor potential vanilloid type 4, TRPV4) 基因敲除 (TRPV4^{-/-}) 小鼠, 探讨 TRPV4 受体在血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 所诱导的肾损害中的作用。**方法** 实验小鼠分为假手术组和 Ang II 处理组。在野生型和 TRPV4^{-/-} 小鼠中通过皮下灌注 Ang II 建立 Ang II 依赖型高血压模型, 而假手术组小鼠皮下只灌注生理盐水。处理 4 周后, 分别检测小鼠的尾动脉收缩压、24 h 尿白蛋白排泄量及 8-异构前列腺素、血清肌酐的改变, 并且同时对肾组织病理学的变化进行分析。**结果** 与相应的假手术组比较, Ang II 处理组小鼠血压升高、尿白蛋白及 8-异构前列腺素排泄量增加, 并同时伴有血清肌酐升高 ($P < 0.05$); 肾小球纤维样硬化及肾小管间质损伤程度均出现明显加重, 并伴有肾胶原蛋白水平的增高 ($P < 0.05$)。除血压外, TRPV4 基因敲除能显著抑制上述所有病理变化, 从而缓解 Ang II 所诱导的肾损害 ($P < 0.05$)。**结论** 在 Ang II 所诱导高血压的过程中, TRPV4 基因敲除能够明显减弱由上述过程所诱发的肾损害。因此, 上述研究结果提示 TRPV4 受体在促进 Ang II 所诱导的肾损害中发挥重要的病理生理学作用。

【关键词】 瞬时受体电位香草酸亚型 4; 血管紧张素 II; 高血压; 肾脏损害

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2018) 02-0001-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2018.02.001

Effect of TRPV4 on angiotensin II-induced renal injury in mice

YAN Fengna^{1,2}, LIU Suxiao¹, CUI Lin¹, XIE Shiyang¹, SHEN Si¹, ZHU Mingjun¹, WANG Youping^{1*}

(1. The Central Lab of The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China; 2. Clinical Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450008)

【Abstract】Objective This study was designed to determine the effect of transient receptor potential vanilloid type 4 (TRPV4) on angiotensin II (Ang II)-induced renal injury in TRPV4-null mutant (TRPV4^{-/-}) mice. **Methods** The mice were divided into sham group and Ang II-treated group. Ang II was infused systemically into wild type (WT) and TRPV4^{-/-} mice via a miniosmotic pump for 4 weeks, and the sham mice were given with normal saline. Systolic blood pressure, urinary excretion of albumin and 8-isoprostane, serum creatinine, and the pathological changes in the kidney tissues were assayed after the 4-week treatment. **Results** Compared with corresponding sham mice, Ang II infusion led to enhanced systolic blood pressure, increased urinary excretion of albumin and 8-isoprostane, increased serum creatinine ($P < 0.05$), and enhanced glomerulosclerosis degree and renal tubulointerstitial injury index ($P < 0.05$) in the WT and TRPV4^{-/-} mice. The result were associated with enhanced collagen levels in the kidney ($P < 0.05$). All of them were attenuated by the deletion of TRPV4 in the absence of alteration in blood pressure ($P < 0.05$). **Conclusions** Deletion of

【基金项目】 河南省科技攻关计划项目 (162102410048); 国家自然科学基金面上项目 (81170243)。

【作者简介】 闫凤娜 (1990—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合防治心血管疾病。

【通信作者】 王幼平 (1963—), 男, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 中西医结合防治心血管疾病。E-mail: wangyp8@163.com

TRPV4 could alleviate renal injury during Ang II-induced hypertension, suggesting that TRPV4 may contribute to the pathophysiology of angiotensin II-induced renal injury.

【Key words】 TRPV4; angiotensin II; hypertension; renal injury

除糖尿病外,高血压是导致肾损害的另一个最重要的危险因素^[1]。笔者以往通过相关研究已经证实以单核/巨噬细胞浸润为主要特征的炎症反应在高血压所诱导的肾损害过程中发挥着重要作用^[2]。瞬时受体电位香草酸亚型 4 (transient receptor potential vanilloid type 4, TRPV4) 受体主要表达在心脏、血管内皮以及肾等组织,它可以被多种物理因素(如:高温和机械刺激)及化学因素(如:内源性大麻素和花生四烯酸)等激活^[3]。已有大量报道指出,TRPV4 受体的活化可以增强多种炎症反应^[4-5]。因此,本研究拟在血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 所诱导的高血压小鼠模型上,通过利用 TRPV4 基因敲除 (TRPV4^{-/-}) 小鼠探讨 TRPV4 受体对该过程所诱导的肾损害的影响。

1 材料和方法

1.1 实验动物

清洁级雄性 C57BL/6 野生型小鼠 32 只,体重 20~24 g,8~9 周龄,购自北京维通利华动物有限公司[SCXK(京)2015-0011]。TRPV4^{-/-}小鼠由美国密执根州立大学提供,且其与 C57BL/6 小鼠回交 6 代以后所产生的雄性 TRPV4^{-/-}小鼠 34 只,体重 20~24 g,8~9 周龄。实验在河南中医药大学第一附属医院中心实验室进行[SYXK-00015172],并且所有研究均遵循该医院实验动物伦理审查委员会相关规定(伦理审查编号:YFYDW2015012)。

1.2 主要试剂

Ang II(美国 Sigma 公司);改良 Jaffe 肌酐测定试剂盒(美国 BioAssay System 公司);ELISA 尿蛋白测定试剂盒(美国 Exocell 公司);尿 8-异构前列腺素试剂盒(美国 Cayman Chemical 公司);羟脯氨酸检测试剂盒(美国 Sigma 公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 分组及造模

本实验小鼠分为假手术组(野生型假手术组和 TRPV4^{-/-}型假手术组)和 Ang II 处理组(野生型 Ang II 处理组和 TRPV4^{-/-}型 Ang II 处理组)。根据以往研究报道的方法^[6],建立 Ang II 诱导的高血压小鼠模型。具体操作如下:经过 1 周的适应性饲养以后,经皮下注射甲苯噻嗪(4 mg/kg)和氯胺酮

(80 mg/kg)混合麻醉剂麻醉小鼠,且于颈背部皮下包埋 miniosmotic pump (Alzet model 1004, Durect Corp, Cupertino, CA, 美国)后,分别连续灌注生理盐水或 Ang II(1 μg/kg·min),共持续 4 周。假手术组小鼠灌注生理盐水,Ang II 处理组小鼠灌注 Ang II。手术后,对所有小鼠连续 3 d 注射青霉素钠盐。本实验共观察 4 周。

1.3.2 动脉收缩压的检测

本研究利用 Tail-cuff 体积描记法测定手术前以及手术后每周各组小鼠的尾动脉收缩压,具体操作方法如前所述^[7]:上午 10:00~12:00,取各组小鼠,待其安静后,置于 28℃~32℃温箱内加热 10 min,然后,采用固定器对其固定,利用 BP-2000 型血压测定仪(购自美国 Visitech System 公司)连续测定小鼠尾动脉收缩压 5 次,最后取 5 次测定的平均值作为动脉收缩压值。

1.3.3 尿液及血液的分析

实验处理开始后第 26 天,分别取各组实验小鼠,置于代谢笼内,收集其 24 h 尿液,并称体重。然后,对小鼠行皮下注射氯胺酮(80 mg/kg)和甲苯噻嗪(4 mg/kg)混合麻醉剂麻醉小鼠,经腹主动脉采集血液,静放后,于 4℃、10 000 r/min 条件下离心 10 min,收集血清后放置于 -80℃冰箱中保存。分别采用特异性试剂盒测定尿液中 8-异构前列腺素的含量,ELISA 试剂盒测定尿液白蛋白的含量,以及改良的 Jaffe 肌酐检测试剂盒检测血清中的肌酐浓度。

1.3.4 肾组织病理学分析

取各组小鼠右肾后,称重,以 4% 的多聚甲醛对其进行固定,石蜡包埋,并且制备为 4 μm 厚的组织切片。然后,分别采用过碘酸-雪夫反应(PAS)与 Masson 三色法对组织切片进行染色。为了保证实验的客观性,由一位不了解实验设计的病理学人员,根据我们已报道的方法^[8],分别进行肾小球硬化指数和肾小管间质损伤分数的半定量分析,从而评估肾小球硬化和肾小管间质损伤程度,具体方法如下:针对肾小球硬化指数,通过 PAS 染色,在 ×400 倍条件下,每只小鼠随机选取 50 个肾小球,根据肾小球硬化范围进行评分。0 分:肾小球无硬化;1 分:肾小球硬化范围 ≤25%;2 分:肾小球硬化范围 ≤25%~50%;3 分:肾小球硬化范围 ≤50%~75%;4

分: >75%。最后,肾小球硬化指数为肾小球分数乘以该分数所累积的肾小球百分率之和。针对肾小管间质损伤分数,通过 Masson 染色,在 $\times 200$ 倍条件下,每只小鼠随即选取 20 个视野,根据损伤范围进行评分。0 分:无损害;0.5 分:损害非常局限;1 分:损害范围 <10%;2 分:损害范围为 10%~25%;3 分:损害范围为 25%~75%;4 分:损害范围 >75%。最后,取平均值为肾小管间质损伤分数。

1.3.5 肾胶原含量分析

本研究采用羟脯氨酸测定试剂盒确定肾组织胶原水平的含量。肾样本的处理如前所述^[9]。采用比色法测定羟脯氨酸的含量,且制作羟脯氨酸的标准曲线,依据标准曲线计算羟脯氨酸含量。本实验假设羟脯氨酸占胶原蛋白平均含量的 13.5%。最终实验数据以每毫克干重中胶原的微克数表示。

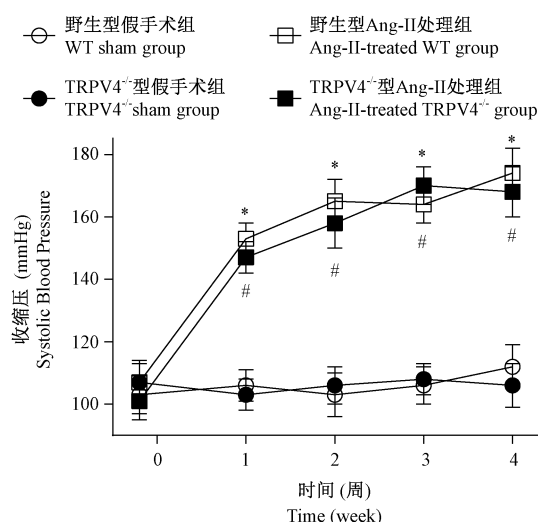
1.4 统计学方法

采用 Graph Prism 5.0 软件对数据进行统计学分析。本实验所有数据采用平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。各组小鼠血压间的比较采用两因素方差分析(Two-way ANOVA, Bonferroni 检验)。除血压外,其他指标多组间比较采用单因素方差分析法(One-way ANOVA, Bonferroni 检验)。所有分析均采用双侧检验。以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 各组小鼠血压的变化

如图 1 所示,实验处理前各组小鼠之间基础血压并没有明显差异(WT sham group: 103 ± 6 mmHg; TRPV4^{-/-} sham group: 107 ± 7 mmHg; Ang II-treated WT group: 107 ± 6 mmHg; Ang II-treated TRPV4^{-/-} group: 101 ± 6 mmHg; $P > 0.05$)。实验处理后,野生型以及 TRPV4^{-/-} 型假手术组小鼠的血压平稳,没有发生明显的改变。但是,经过 Ang II 处理后的两组小鼠从处理后第一周开始血压便出现明显升高(Ang II-treated WT group: 153 ± 5 mmHg; Ang II-treated TRPV4^{-/-} group: 147 ± 5 mmHg),与相应的假手术组小鼠组比较(WT sham group: 106 ± 5 mmHg; TRPV4^{-/-} sham group: 103 ± 5 mmHg),其差异有显著性($P < 0.05$),并且其于术后 3、4 周时达到峰值,然而,经 Ang II 处理的野生型小鼠和 TRPV4^{-/-} 小鼠血压之间的差异无显著性(3 周: Ang II-treated WT group: 164 ± 6 mmHg vs. Ang II-treated TRPV4^{-/-} group: 170 ± 6 mmHg; 4 周: Ang II-treated WT group: 174 ± 8 mmHg vs. Ang II-treated TRPV4^{-/-} group: 168 ± 8 mmHg; $P > 0.05$)。



注:与野生型假手术组比较, * $P < 0.05$;与 TRPV4^{-/-} 型假手术组比较, # $P < 0.05$ 。

图 1 各组小鼠收缩压的改变

Note. * $P < 0.05$, compared with the WT sham group; # $P < 0.05$, compared with the TRPV4^{-/-} sham group.

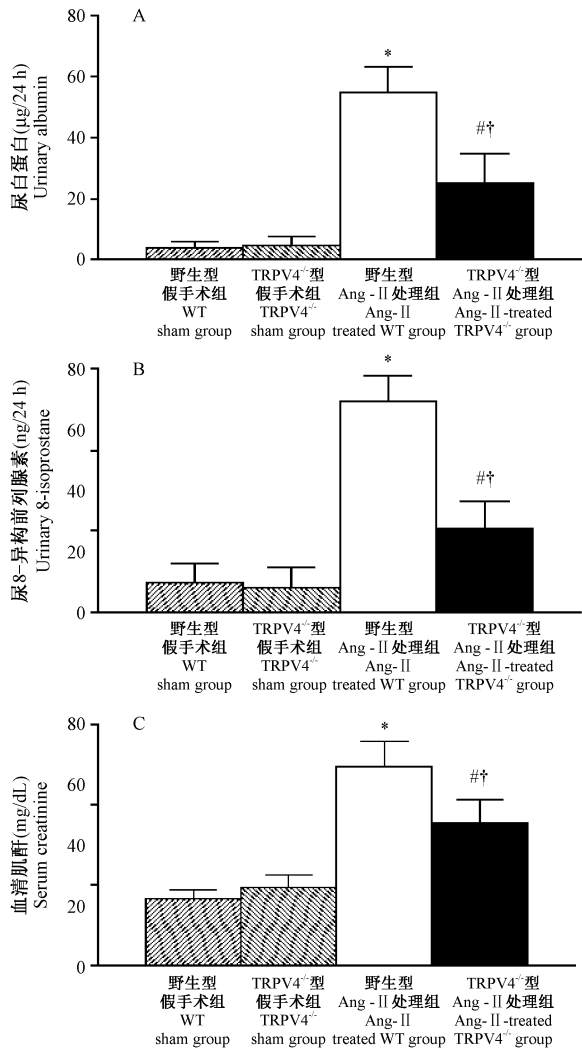
Fig. 1 Changes of systolic blood pressure in the groups

2.2 各组小鼠尿白蛋白、8-异构前列腺素排泄量及血清肌酐的变化

如图 2 所示,与相应的假手术组比较(尿白蛋白: WT sham group: 4.1 ± 0.8 $\mu\text{g}/24\text{ h}$; TRPV4^{-/-} sham group: 4.8 ± 1.1 $\mu\text{g}/24\text{ h}$; 尿 8-异构前列腺素: WT sham group: 0.35 ± 0.25 ng/24 h; TRPV4^{-/-} sham group: 0.31 ± 0.24 ng/24 h; 血清肌酐: WT sham group: 0.41 ± 0.06 mg/dL; TRPV4^{-/-} sham group: 0.49 ± 0.08 mg/dL),经 Ang II 处理的野生型和 TRPV4^{-/-} 小鼠 24 h 尿白蛋白排泄量(Ang II-treated WT group: 54.6 ± 8.4 $\mu\text{g}/24\text{ h}$; Ang II-treated TRPV4^{-/-} group: 25.2 ± 9.4 $\mu\text{g}/24\text{ h}$)以及尿 8-异构前列腺素的排泄量(Ang II-treated WT group: 2.59 ± 0.31 ng/24 h; Ang II-treated TRPV4^{-/-} group: 1.04 ± 0.33 ng/24 h)均出现明显增加($P < 0.05$),同时伴有血清肌酐明显增加(Ang II-treated WT group: 1.24 ± 0.15 mg/dL; Ang II-treated TRPV4^{-/-} group: 0.88 ± 0.14 mg/dL; $P < 0.05$)。然而,TRPV4 基因敲除后,由 Ang II 所诱发的上述改变受到明显的抑制,其差异有显著性($P < 0.05$)。

2.3 各组小鼠肾脏组织病理学的变化

如图 3 所示,与相应的假手术组比较(WT sham group: 0.08 ± 0.05 ; TRPV4^{-/-} sham group: 0.12 ± 0.07),经 Ang II 处理的野生型和 TRPV4^{-/-} 小鼠肾小球均出现明显的局灶性硬化,其硬化程度呈现显



注:与野生型假手术组比较,* $P < 0.05$;与 TRPV4^{-/-}型假手术组比较,# $P < 0.05$;与野生型 Ang II 处理组比较,† $P < 0.05$ 。

图 2 各组小鼠尿白蛋白(A)、尿 8-异构前列腺素(B)以及血清肌酐(C)的变化

Note. * $P < 0.05$, compared with the WT sham group. # $P < 0.05$, compared with the TRPV4^{-/-} sham group. † $P < 0.05$, compared with the Ang II-treated WT group.

Fig. 2 Changes of urinary albumin (A), urinary 8-isoprostane (B) and serum creatinine (C) in the groups

著增高的现象 (Ang II-treated WT group: 1.78 ± 0.29 ; Ang II-treated TRPV4^{-/-} group: 1.01 ± 0.22 ; $P < 0.05$), 而 TRPV4 基因敲除能够明显抑制由 Ang II 所诱导的肾小球硬化现象 ($P < 0.05$)。另外, 如图 4 所示, 与相应的假手术组比较 (WT sham group: 0.18 ± 0.05 ; TRPV4^{-/-} sham group: 0.14 ± 0.05), 经 Ang II 处理的野生型和 TRPV4^{-/-} 小鼠中肾小管出现明显的肥厚、扩张, 以及间质纤维化现象, 其损伤程度明显增加 (Ang II-treated WT group: $3.20 \pm$

0.37 ; Ang II-treated TRPV4^{-/-} group: 1.96 ± 0.32 ; $P < 0.05$)。但是, TRPV4 基因敲除能够明显抑制由 Ang II 所诱导的上述肾小管间质损伤现象 ($P < 0.05$)。

2.4 各组小鼠肾胶原蛋白含量的变化

如图 5 所示, 与相应的假手术组比较 (WT sham group: $6.37 \pm 1.32 \mu\text{g/mg}$ 干组织; TRPV4^{-/-} sham group: $7.16 \pm 1.29 \mu\text{g/mg}$ 干组织), 经 Ang II 处理的野生型小鼠和 TRPV4^{-/-} 小鼠肾胶原蛋白含量均有明显的升高 (Ang II-treated WT group: $21.83 \pm 2.41 \mu\text{g/mg}$ 干组织; Ang II-treated TRPV4^{-/-} group: $13.80 \pm 2.29 \mu\text{g/mg}$ 干组织; $P < 0.05$), 而 TRPV4 基因敲除能够显著抑制上述由 Ang II 所引起的肾胶原蛋白水平的升高, 其差异有显著性 ($P < 0.05$)。

3 讨论

本实验结果显示, 皮下注射 Ang II 所诱导的高血压能够造成小鼠肾功能及肾病理学损害, 上述损害主要表现为 24 h 尿白蛋白与 8-异构前列腺素排泄量增加、血清肌酐升高, 以及肾小球纤维样硬化与肾小管间质损伤程度加重、肾胶原蛋白沉积等多个方面。但是, TRPV4 基因敲除能够明显抑制上述由 Ang II 所诱发的肾损伤。因此, 上述研究结果提示激活 TRPV4 受体能够促进 Ang II 所诱导的肾损害。

我们知道, 血压升高是造成肾损害的主要机制之一^[10]。通过对小鼠尾动脉收缩压的检测及分析, 我们发现皮下注射 Ang II 能够在小鼠诱发高血压, 而 TRPV4 基因敲除可以减轻和缓解由高血压所诱导的肾损害。但是, TRPV4 基因的敲除并不影响 Ang II 所诱发的高血压。因此, 我们推测, 在 Ang II 所诱发的肾损害过程中, TRPV4 基因敲除所表现出的肾保护作用并不是通过降低血压来实现的, 即 TRPV4 受体促进 Ang II 所诱导的肾损害的机制是独立于血压因素的。

众所周知, 尿白蛋白是反映肾疾病严重程度的重要指标之一。本研究发现皮下注射 Ang II 能够在小鼠中造成明显的白蛋白尿。然而, 我们通过光学显微镜证实肾小球的损害程度并非与尿白蛋白相一致, 这与以往报道相一致^[11], 即尿白蛋白的增加先于光学显微镜下肾损害的发生, 这是由于导致白蛋白尿的肾超微结构的改变先于光学显微镜下肾组织形态学的改变^[12]。TRPV4 基因敲除对于由 Ang II 引起的尿白蛋白有显著的抑制作用, 然

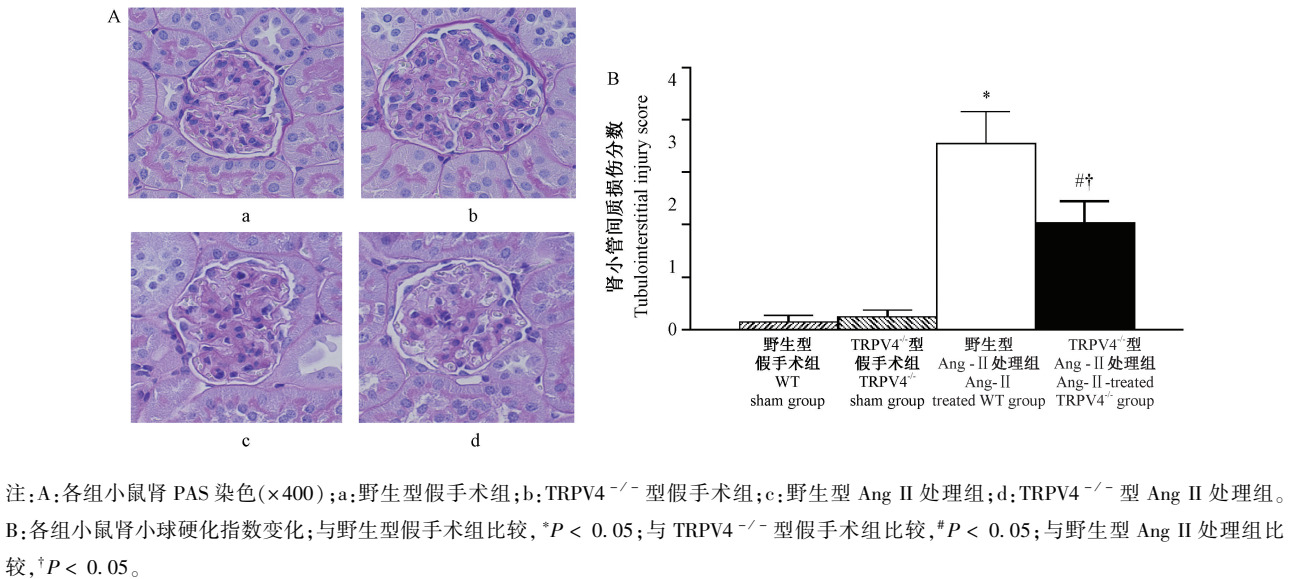


图 3 各组小鼠肾脏中肾小球硬化程度的变化

Note. A: Representative PAS-stained kidney sections in the all groups ($\times 400$). a: WT sham group. b: TRPV4^{-/-} sham group. c: Ang II-treated WT group. d: Ang II-treated TRPV4^{-/-} group. B: Changes in glomerulosclerosis index in all groups. * $P < 0.05$, compared with the WT sham group. # $P < 0.05$, compared with the TRPV4^{-/-} Sham group. † $P < 0.05$, compared with the Ang II-treated WT group.

Fig. 3 Glomerulosclerotic changes in the groups

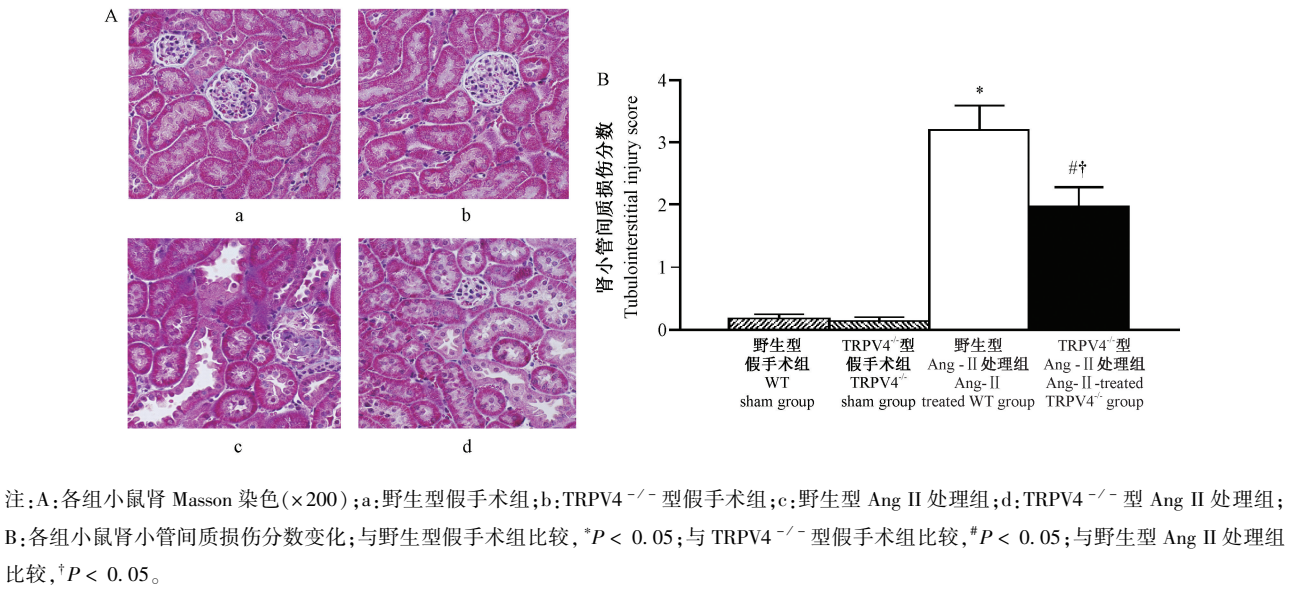


图 4 各组小鼠肾中肾小管间质损伤程度的变化

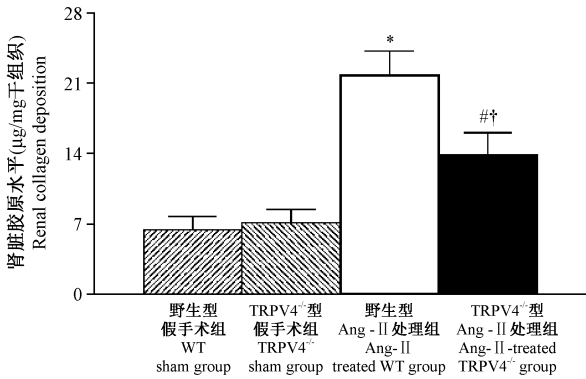
Note. A: Representative Masson trichrome-stained kidney sections in the groups ($\times 200$). a: WT sham group. b: TRPV4^{-/-} sham group. c: Ang II-treated WT group. d: Ang II-treated TRPV4^{-/-} group. B: Changes of tubulointerstitial injury scores in the groups. * $P < 0.05$, compared with the WT sham group. # $P < 0.05$, compared with the TRPV4^{-/-} sham group. † $P < 0.05$, compared with the Ang II-treated WT group.

Fig. 4 Changes of tubulointerstitial injury in the groups

而,TRPV4 受体对 Ang II 所诱发的肾超微结构损伤的影响还有待于进一步研究阐明。

目前,尽管高血压造成肾损害的具体机制尚不清楚,但是,大量研究已证实氧化应激反应在此过程中发挥着重要作用^[13,14]。在高血压的发生和发

展过程中,活性氧(reactive oxygen stress, ROS)的增加可导致肾发生炎症反应和相关损害。在病理状态下,ROS 可以氧化多种细胞成分,其中包括细胞膜和 DNA 等,从而给机体组织带来损伤。8-异构前列腺素作为氧化应激反应的产物,其水平通常用来



注:与野生型假手术组比较,* $P < 0.05$;与 TRPV4^{-/-}型假手术组比较,# $P < 0.05$;与野生型 Ang II 处理组比较,† $P < 0.05$ 。

图 5 各组小鼠肾脏胶原蛋白含量的变化
Note. * $P < 0.05$, compared with WT sham group. # $P < 0.05$, compared with the TRPV4^{-/-} sham group. † $P < 0.05$, compared with the Ang II-treated WT group.

Fig. 5 Changes of collagen levels in kidneys in the groups

反映氧化应激反应的程度。本研究结果显示,在 Ang II 造成肾损害的过程中,尿中 8-异构前列腺素的排泄量显著增加,从而反映出肾氧自由基水平的增高。另外,TRPV4 基因敲除后,上述反应显著减弱,该研究结果提示 TRPV4 受体通过促进氧化应激反应加剧 Ang II 所诱导的肾损害。

TRPV4 受体主要表达于血管内皮细胞,它的活化可以增强以单核/巨噬细胞浸润为主的炎症反应^[3]。肾损害的发展过程可以表现在多个方面,其中包括肾小管间质中炎性细胞的浸润和胶原蛋白的沉积等^[15],该病理过程引起肾纤维化,最终导致肾衰竭。为了探讨 TRPV4 受体在肾损害中的作用,我们检测了肾胶原蛋白的含量,结果发现,在 TRPV4 基因敲除小鼠,由皮下灌注 Ang II 所导致的肾胶原沉积水平的增高程度较野生型小鼠明显下降,该结果表明 TRPV4 受体可以明显促进肾纤维化,而该病理变化最终可引起肾的严重损伤。

本实验研究结果显示,通过皮下注射 Ang II 可以诱发明显的肾损伤,而在此过程中,TRPV4 受体发挥着重要作用。在 Ang II 所诱导的高血压过程中,TRPV4 受体通过增加氧自由基的产生促进肾损害的发生和发展。因此,针对高血压所诱导的肾损害,我们的研究结果提示 TRPV4 受体可能成为防治该损害的重要分子生物学靶点。

参考文献:

[1] Jamerson KA, Townsend RR. The attributable burden of hypertension: focus on CKD [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2011, 18 (1): 6 - 10.

[2] Wang Y, Wang DH. Aggravated renal inflammatory responses in TRPV1 gene knockout mice subjected to DOCA-salt hypertension [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 297: F1550-F1559.

[3] Ye L, Kleiner S, Wu J, et al. TRPV4 is a regulator of adipose oxidative metabolism, inflammation, and energy homeostasis [J]. *Cell*, 2012, 151(1): 96 - 110.

[4] Vergnolle N, Cenac N, Altier C, et al. A role for transient receptor potential vanilloid 4 in tonic-induced neurogenic inflammation [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 159(5): 1161 - 1173.

[5] Okada Y, Shirai K, Miyajima M, et al. Loss of TRPV4 function suppresses inflammatory fibrosis induced by alkali-burn mouse corneas [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0167200.

[6] 冯苗苗, 刘素晓, 王小晓, 等. 线粒体介导产生的活性氧在血管紧张素 II 诱导的肾脏损害中的作用 [J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(2): 13 - 18.

[7] Feng M, Whitesall S, Zhang Y, et al. Validation of volume-pressure recording tail-cuff blood pressure measurements [J]. *Am J Hypertens*, 2008, 21(12): 1288 - 1291.

[8] Wang Y, Zhu M, Xu H, et al. Role of the monocyte chemoattractant protein-1/C-C chemokine receptor 2 signaling pathway in transient receptor potential vanilloid type 1 ablation-induced renal injury in salt-sensitive hypertension [J]. *Exp Biol Med*, 2015, 240(9): 1223 - 1234.

[9] Wang Y, Babánková D, Huang J, et al. Deletion of transient receptor potential vanilloid type 1 receptors exaggerates renal damage in deoxycorticosterone acetate-salt hypertension [J]. *Hypertension*, 2008, 52(2): 264 - 270.

[10] Polichnowski AJ, Lu L, Cowley AW Jr. Renal injury in angiotensin II + L-NAME-induced hypertensive rats is independent of elevated blood pressure [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 300(4): F1008-F1016.

[11] Springate JE, Feld LG, Ganten D. Renal function in hypertensive rats transgenic for mouse renin gene [J]. *Am J Physiol*, 1994, 266(5 Pt 2): F731-F737.

[12] Nagase M, Shibata S, Yoshida S, et al. Podocyte injury underlies the glomerulopathy of Dahl salt-hypertensive rats and is reversed by aldosterone blocker [J]. *Hypertension*, 2006, 47 (6): 1084 - 1093.

[13] Jennings BL, Anderson LJ, Estes AM, et al. Involvement of cytochrome P-450 1B1 in renal dysfunction, injury, and inflammation associated with angiotensin II-induced hypertension in rats [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 302(4): F408-F420.

[14] Mattace Raso G, Simeoli R, Russo R, et al. N-Palmitoylethanolamide protects the kidney from hypertensive injury in spontaneously hypertensive rats via inhibition of oxidative stress [J]. *Pharmacol Res*, 2013, 76: 67 - 76.

[15] Eddy AA. Molecular basis of renal fibrosis [J]. *Pediatr Nephrol*, 2000, 15(3 - 4): 290 - 301.